PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 49/00, 31/60

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/52616

**A2** 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

26. November 1998 (26.11.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/01288

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. Mai 1998 (04.05.98)

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

197 21 947.0

21. Mai 1997 (21.05.97)

DE

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTI-TUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRESSE, Mayk [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 1, D-10711 Berlin (DE). PFEF-FERER, Detlev [DE/DE]; Jörsstrasse 7, D-13505 Berlin (DE). LAWACZEK, Rüdiger [DE/DE]; Beyschlagstrasse 8 c, D-13503 Berlin (DE). WAGNER, Susanne [DE/DE]; (DE). TAUPITZ, Matthias [DE/DE]; Winterfeldstrasse 83, D-10781 Berlin (DE). MIYAZAWA, Tomoaki [JP/JP]; Nihon Schering KK, 6-64, Nishimigashara 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532 (JP).
- (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Postdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).
- (54) Title: NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC AGENTS OR THROMBOCYTE-AGGLUTINATION INHIBITORS TO IMPROVE REPRESENTATION OF VESSELS, LYMPH NODES AND BONE MARROW WITH PHARMACEUTICAL PREPARA-TIONS CONTAINING PARTICLES, VESICLES OF POLYMERS
- (54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA ODER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER VERBESSERUNG DER GEFÄSS-, LYMPHKNOTEN- UND KNOCHENMARKDARSTELLUNG MIT PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN, DIE PARTIKEL, VESIKEL ODER POLYMERE ENTHALTEN

#### (57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one particulate, vesicular or polymer diagnostic reagent combined with at least one nonsteroidal antirheumatic agent and/or thrombocyte-agglutination inhibitor. The invention also describes the possibility of improving the concentration and homogeneity of contrast media distribution of particles, vesicles or polymers in pharmaceutical preparations in lymph nodes by combining the particular vesicular or polymer contrast media with non steroidal antirheumatic agents or thrombocyte-agglutination inhibitors. This combination results in an extended residence time in the vascular area (longer blood half time period) so that the use thereof as contrast media in diagnostic representation of the vascular system is also improved. In order to improve the diagnostic value of iron oxides as a result of improved concentration in lymph nodes or extended blood half time periods, it makes little difference if the non-steroidal antirheumatic agent of the thrombocyte-agglutination inhibitor is administered shortly before applying the contrast medium or together with a pharmaceutical preparation. According to the invention, the application can occur in an inverse order.

#### (57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer. Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln, Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären versikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozyten-aggreagtionshemmer gegeben werden. Diese Kombination führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasalraum (längere Bluthalbewertszeit), so dass auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefässsystems verbessert wird. Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichsteroidale Antirheumatikum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutische Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäss kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	ТJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Nicderlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan .		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/52616 PCT/DE98/01288

Nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer zur Verbesserung der Gefäß-, Lymphknoten- und Knochenmarkdarstellung mit pharmazeutischen Zubereitungen, die Partikel, Vesikel oder Polymere enthalten

### Beschreibung

10

15

20

25

30

35

5

Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer.

Partikuläre, vesikuläre oder polymere Wirkstoffe oder Arzneistoffträgersysteme werden seit vielen Jahren in der pharmazeutischen Technologie bearbeitet. Zur Zeit werden eine Vielzahl dieser sogenannten modernen Arzneiformen für die therapeutische Anwendung untersucht. Allen Ansätzen gemeinsam ist das Bestreben, durch die pharmazeutisch-technologische Entwicklungsarbeit Verfahren zur Überführung eines pharmazeutischen Wirkstoffs in eine Arzneiform zu finden, die nicht nur bequem zu applizieren ist, sondern auch die Gewähr bietet, daß der Wirkstoff nach der Applikation therapiegerecht freigesetzt wird. Dadurch soll am Wirkungsort ein für die Therapie optimaler Konzentrationsverlauf erreicht werden [Müller, RH, Hildebrand, GE; Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen; Wiss. Verlagsges. mbH Stuttgart (1997)]. Ungeachtet des Potentials und der extremen Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu Drug Delivery Systemen, z. B. allein über 1500 Publikationen zum Stichwort Liposomen in den letzten 5 Jahren (Quelle: Medline), führten nur sehr wenige Ansätze tatsächlich zu einer Zulassung. In

10

den USA wurden vereinzelt intravenös injizierbare Präparationen zugelassen (z. B. AmBisome, DaunoXome, Doxil, Abelcet), während in Europa – neben wenigen topischen liposomal verkapselten Arzneimitteln – nur ein einziges intravenöses Arzneimittel zugelassen wurde (Impfstoff gegen Hepatitis A, Epaxal-Berna). Neben der Entwicklung neuer Arzneiformen für therapeutische Ansätze wurden partikuläre Trägersysteme (z. B. Gadolinium- oder Iod haltige Liposomen) oder partikuläre Wirkstoffe (z. B. Magnetite, Eisenoxide) auch für diagnostische Fragestellungen untersucht.

Ein wesentliches Hindernis für den entscheidenden Durchbruch aller partikulären, vesikulären oder polymeren Wirkstoffe oder Trägersysteme ist die Tatsache, das alle 15 diese Systeme aufgrund ihres partikulären Chrakters von den Zellen des mononukleären phagozytierenden Systems (MPS), also vorwiegend der Kupfer-Zellen in der Leber, erkannt und aus dem Blutkreislauf eliminiert werden. Durch die schnelle Elimination (irreversibel) können 20 therapeutische Ziele außerhalb der Leber und Milz nur schwer erreicht werden bzw. therapeutische Arzneistoffkonzentrationen werden nicht erreicht. So ist z. B. eine gezielte Akkumulation niedermolekularer Arzneistoffe in den Lymphknoten nicht möglich. Auch Ansätze zur 25 kontrollierten Wirkstoffreigabe sind bei (zu) schneller Aufnahme in die MPS Zellen von vornherein zum Scheitern verurteilt. Darüber hinaus ist eine hohe lokale Konzentration - z.B. >90% der applizierten Dosis 30 akkumulieren in den Kupfer'schen Sternzellen, die wiederum nur 2% der Leberzellen darstellen - des Partikel-Wirkstoff Komplexes toxikologisch äußerst problematisch.

4,731,239].

Besonders deutlich wird die Problematik partikulärer Kontrastmittel am Beispiel der Eisenoxide für die MR-Tomographie.

- 5 In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur Herstellung von Eisenoxiden mit superparamagnetischen Eigenschaften beschrieben. Für die Partikel im Mikrometerbereich wurden biotechnische Anwendungen vorgeschlagen [Schröder U, Mosbach K; WO 83/01738 oder Schröder U; WO 83/03426] oder auch schon die in vivo Verwendung in Dia-10 gnostik oder Therapie beansprucht [Widder KJ, Senyei AE; US 4,247,406 oder Jacobsen T, Klaveness J; WO 85/04330]. Für medizinisch-diagnostische Ansätze werden jedoch heutzutage nur noch die Partikel im Nanometerbereich 15 beschrieben. Auch der Nanometerbereich läßt sich je nach der bevorzugten Verwendung in "große" (ca. > 50 nm Gesamtdurchmesser) und "kleine" (ca. < 50 nm Gesamtdurchmesser) Partikel unterteilen. Hauptanwendungsgebiet der großen Nanometerpartikel ist heute die Anwendung in 20 der MR-Diagnostik von Leber und Milz, da Partikel dieser Größenordnung schnell und nahezu vollständig von den Makrophagen dieser Organe aufgenommen werden [Kresse M, Pfefferer D, Lawaczeck R; EP 516,252 A2 oder Groman EV, Josephson L; US 4,770,183]. Darüberhinaus wurden Vorschläge für die Verwendung als Verstärkersubstanzen in 25 der klinischen Hyperthermie gemacht (Hasegawa M, Hirose K, Hokukoku S, et al.; WO 92/22586 Al und Gordon RT; US
- Bei nahezu allen derzeit für medizinische Anwendungen vorgeschlagenen Partikeln handelt es sich um Eisenoxide, die in Anwesenheit von Dextran als Stabilisatorsubstanz hergestellt werden [Bacic G, Niesmann MR, Magin RL et al.; SMRM Book of abstracts 328; 1987; Ohgushi M, Nagayama K, Wada A et al.; J. Magnetic Resonance 29; 599-601; 1978; Pouliquen D, Le Jeune JJ, Perdrisot R et al.;

10

15

20

25

30

35

Magnetic Resonance Imaging 9; 275-283; 1991 oder Ferrucci JT und Stark DD; AJR 155; 311-325; 1990], beschrieben wurde aber auch die Verwendung anderer Polysaccharide wie Arabinogalactan [Josephson L, Groman EV, Menz E et al; Magnetic Resonance Imaging 8; 616-637; 1990], Stärke [Fahlvik AK, Holtz E, Schroder U et al; Invest. Radiol. 25; 793-797; 1990], Glycosaminoglycanen [Pfefferer D, Schimpfky C, Lawaczeck R; SMRM - Book of abstracts 773; 1993], oder auch von Proteinen [Widder DJ, Grief WL, Widder KJ et al.; AJR 148; 399-404; 1987].

Ein wichtiger Schritt in der weiteren Entwicklung zu einer zielgerichteteren Anwendung geht auf Weissleder und Papisov [Weissleder R; Papisov MI; Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 4; 1-20; 1992] zurück, die zeigen konnten, daß die "targetability" der magnetischen Eisenoxide sich umgekehrt zur Partikelgröße verhält. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, daß bei zu kleinen Partikelgrößen die Wirksamkeit (MR-Effekt) der Partikel abnimmt. Die Herstellung besonders kleiner magnetischer Eisenoxide ohne Fraktionierungsschritte wurde kürzlich beschrieben [Hasegawa M, Ito Y, Yamada H, et al.; WO94/03501]. Für besonders kleine Partikel, MION's, wurden auch schon Experimente zum "functional imaging" publiziert, bei denen die Dextran-Hülle der Partikel (magnetische Label) mit Periodat oxidiert und anschließend mit spezifischen Molekülen gekoppelt wurden (Antimyosin; polyklonaler Antikörper) [Weissleder R, Lee AS, Khaw BA et al.; Radiology 182; 381-385; 1992 oder Weissleder R, Lee AS, Fishman A et al.; Radiology 181; 245-249; 1991].

Die genauen Synthesebedingungen wie Art der Eisensalze, Temperatur, Hüllpolymer (Stabilisator), Titrationsgeschwindigkeit, Alkaliwahl, Reinigung usw. beeinflussen die chemisch-physikalischen Eigenschaften und damit die pharmazeutisch-galenische Qualität und letztendlich den medizinischen Nutzen.

Der diagnostische Nutzen für einen klinischen Einsatz der Eisenoxide in spezifischen Indikationen (außerhalb von Leber und Milz), wie z. B. der MR-Lymphographie, kann z. Zt. noch nicht abschließend beurteilt werden, da für eine klinische Anwendung die Anreicherung und die Homogenität der Verteilung bisher unzureichend erscheint [Taupitz, M et al.; SMRM - Book of abstracts 500; New York; USA; 1993].

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die vorgenannten Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen.

15

20

10

5

Überraschend wurde gefunden, daß sich die Lymphknotenanreicherung parenteral applizierter Partikel durch die
zusätzliche oder kombinierte Gabe von nichtsteroidalen
Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern drastisch erhöht. Zusätzlich wurde beobachtet, daß sich
nicht nur die absolute Anreicherung, sondern auch die
Homogenität der Anreicherung über unterschiedliche
Lymphknoten, z. B. periphere und zentrale Lymphknoten,
verbessert.

25

30

35

Ein weiterer positiver Effekt der zusätzlichen bzw. kombinierten Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern ist die dramatische Verlängerung der Blut-/Plasmahalbwertszeit. Durch die Kombination mit bzw. den Zusatz von nichtsteroidaler Antirheumatika oder von Thrombozytenaggregationshemmern zu pharmazeutischen Zubereitungen, die partikuläre, vesikuläre oder polymere Bestandteile oder Arzneistoffträger enthalten, läßt sich damit die Verwendung dieser Systeme in der Diagnostik (Lymphknotendiagnostik, Knochenmarksdiagnostik, Gefäßdarstellung) oder auch in der Therapie

- (z. B. Zytostatikabehandlung inoperabler Lymphknotenmetastasen, kontrollierte Wirkstoffreisetzung) verbessern bzw. erstmals nutzen.
- Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer.

- Als nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer im Sinne der Erfindung gelten insbesondere die Derivate der Salicylsäure, z. B. Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-mono-acetylsalicylat,
- Ethenzamid, die Derivate der Anthranilsäuren: z.B.

  Mefenaminsäure, Flufenaminsäure oder deren Analoge, z.B.

  Nifluminsäure, die Anilide, z.B. Phenacetin, Paracetamol, Bucetin, die Klasse der Pyrazolin-5-one und der

  Pyrazolidin-3,5-dione, z.B. Phenazon, Propylphenazon,
- Aminophenazon, Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium,
  Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Bumadizon, Azapropazon und
  Arzneistoffe aus der Klasse der Indolylessigsäure-Derivate, z. B. Indometacin, der Phenylessigsäure-Derivate:
  Diclofenac und der 2-Arylpropionsäure-Derivate: Naproxen.
- Zu den Thrombozytenaggregationshemmern werden neben einigen der o.g. Vertreter, wie z.B. Acetylsalicylsäure, auch Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran und Heparin oder Heparinoide sowie aggregationshemmende Prostaglandine und Stoffe aus der Klasse der Antiofibri-
- nolytika, z. B. e-Aminocapronsäure, 4-Aminomethylbenzoesäure, Tranexamsäure gezählt.

Die Mechanismen, die die Verweildauer der partikulären, vesikulären oder polymeren Bestandteile pharmazeutischer Zubereitungen bei kombinierter Anwendung mit den nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregations-

hemmern bzw. deren Anreicherung und Verteilung in die Lymphknoten oder ins Knochenmark, beeinflussen, sind bisher nicht bekannt und können nur phänomenologisch beschrieben werden.

5

Die positiven Effekte durch die nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer lassen sich schon durch übliche therapeutische Dosierungen, z.B.

D,L-mono-lysin-acetylsalicylat 10 mg/kg Körpergewicht i.v. erzielen.

10

15

30

Weiterhin zeichnet sich die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen
partikulären, vesikulären oder polymeren Bestandteil in
Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen
Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer
dadurch aus,

- daß der partikuläre, vesikuläre oder polymere
  20 Bestandteil ein Kontrastmittel enthält oder ein
  Kontrastmittel darstellt,
- daß das Kontrastmittel ein Röntgen-, Ultraschallund/oder MR-Kontrastmittel und/oder ein Radio-Diagnostikum ist,
  - daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum entweder Eisenoxidpartikel, Metallkolloide, Liposomen, Cavisomen, Niosomen, Solid-Lipid-Nanopartikel, Nanokapseln, Nanopellets, Nanosuspensionen, Nanopartikel, Mikroemulsionen, natürliche oder synthetische Polymere oder Polymer-Wirkstoffverbindungen umfaßt,
- daß die Polymer-Wirkstoffverbindungen Assoziate oder Konjugate von Polymeren mit Kontrastmitteln sind,

- daß das Diagnostikum magnetisch wirksame Eisenoxide umfaßt,
- 5 daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder
  Thrombozytenaggregationshemmer entweder ein Derivat
  der Salicylsäure, ein Derivat der Anthranilsäuren
  oder deren Analoga, Anilide, Pyrazolin-5-one, Pyrazolidin-3,5-dione oder Arzneistoffe aus der Klasse der
  Indolylessigsäure-Derivate, der PhenylessigsäureDerivate oder der 2-Arylpropionsäure-Derivate enthält,
- daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder

  Thrombozytenaggregationshemmer entweder Salicylsäure,
  Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-monoacetylsalicylat, Ethenzamid, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure, Phenacetin, Paracetamol,
  Bucetin, Phenazon, Propylphenazon, Aminophenazon,
  Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium, Phenylbutazon,
  Oxyphenbutazon, Bumadizon, Azapropazon, Indometacin,
  Diclofenac oder Naproxen enthält oder
- daß die Thrombocytenaggregationshemmer entweder

  Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran, Heparin oder

  Heparinoide, aggregationshemmende Prostaglandine oder

  Stoffe aus der Klasse der Antiofibrinolytika

  umfassen.
- Alle o. g. aufgeführten Arzneistoffe werden seit Jahren therapeutisch genutzt und sind eingehend in der Literatur beschrieben.
- Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung in der bildgebenden Diagnostik zur Darstellung der Gefäße, Lymphknoten und

des Knochenmarks und eine dadurch gekennzeichnete Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung, daß die nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozyten-aggregationshemmer vor oder zusammen mit der pharmazeutischen Zusammensetzung verabfolgt werden.

Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln,

10 Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären versikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozytenaggreagtionshemmer gegeben werden. Diese Kombination

15 führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasalraum (längere Bluthalbwertszeit), so daß auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefäßsystems verbessert wird.

Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichtsteroidale Antirheumatikum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutische Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäß kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

Neben der Verbesserung der Bioverteilung der partikulären, vesikulären oder polymeren Kontrastmittel für
die MR-Diagnostik in die Lymphknoten, kann die erfindungsgemäße Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern auch für einen
gezielten Arzneistofftransport in die Lymphknoten oder
auch zum Knochenmark genutzt werden. Die Nachweisgrenze

WO 98/52616

5

10

15

20

25

z.B. der MR für Eisenoxid-Kontrastmittel liegt bei üblichen Geräteparametern im mikromolaren Bereich, der ohne Schwierigkeiten erreicht werden kann. Die Partikel können daher auch therapeutisch ausreichende Arzneistoff-konzentrationen bei der Verwendung als Trägersystem zu den Zielgeweben transportieren.

Da die Verwendung aller partikulären, vesikulären oder polymeren Arzneistoffträgersysteme, wie z. B. Liposomen, Niosomen, Cavisomen, Solid-Lipid-Nanopartikel, Nanokapseln oder prinzipiell Nanopartikel, durch die schnelle Aufnahme in die Leber und Milz limitiert ist, bietet die Möglichkeit der kombinierten Anwendung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern auch für diese Trägersysteme die Möglichkeit zu einer zielgerichteten Arzneistoffreigabe in Lymphknoten oder im Knochenmark zu gelangen. Die Verlängerung der Bluthalbwertszeit partikulärer, vesikulärer oder polymerer Trägersysteme durch die kombinierte Gabe mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern bietet darüber hinaus neue Möglichkeiten für das Design von Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstoffreisetzung. Die Verwendung partikulärer, vesikulärer oder polymerer Trägersysteme ist für diese Anwendung durch die bisher i. A. sehr kurze Halbwertszeit im Blut (wenige Minuten) durch schnelle Elimination (Phagozytose) in die Makrophagen der Leber und Milz kaum nutzbar.

Das folgende Beispiel soll die Vorteile der erfindungs-30 gemäßen Kombination erläutern, ohne einschränkend wirken zu wollen.

Als pharmazeutische Zubereitung wurden Eisenoxidpartikel gewählt, die z.Zt. in der klinischen Prüfung als MR-

WO 98/52616

25

30

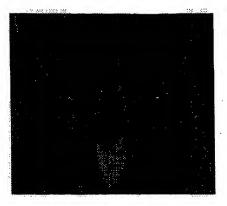
Kontrastmittel sind. Als nichtsteroidales Antirheumatikum wurde ein Salicylsäurederivat verwendet.

### 5 MR-Lymphographie in Kaninchen

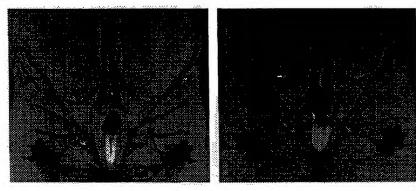
Zur Induktion einer reaktiven Lymphknotenhyperplasie (gesunde Lymphknotenvergrößerung) wurden Hasenkaninchen (ca. 3 kg, Züchter Wulf, Königslutter, Deutschland) etwa 10 eine Woche vor der Applikation der Prüfkombinationen vorbehandelt. Zwei Wochen vor Versuchsbeginn wurde den Versuchstieren 3 x im Abstand von 2 Tagen je 0,5 ml einer sterilen Eigelbsuspension (Oxoid, Unipath Ltd, England) i.m. in den Oberschenkel und s.c. in die Flanke injiziert. Zur Narkose erhielten die Versuchstiere eine 15 intramuskuläre Injektion von 5 mg/kg Xylazine (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) und 50 mg/kg Ketaminhydrolchlorid (Parke-Davis Co., Berlin, Deutschland). Als nichtsteroidales Antirheumatikum bzw. Thrombozytenag-20 greagtionshemmer wurde Azetylsalizylsäure (Aspisol, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) gegeben.

Als Kontrastmittel wurden kleine Eisenoxide mit Dextranhülle verwendet (ZK 183.574, Schering AG Berlin), die in einer Dosis von 0.1 mmol/kg i.v. als langsamer Bolus (2 ml/min) injiziert wurden. Die Ergebnisse zum Anreicherungsverhalten dieses Kontrastmittel, daß sich in der vorklinischen Prüfung für die Anwendung in der MR-Lymphographie befindet, wurde dann mit Ergebnissen bei einer Kombination mit Azetylsalizylsäure (10 mg/kg) verglichen. Die Azetylsäure wurde dabei als Vorapplikation (5 Minuten vor der Kontrastmittelgabe) oder als Mischung Azetylsalizylsäure/Eisenoxid gegeben.

Die Aufnahmen wurden 24 h nach Kontrastmittelapplikation 30 an einem Siemens Vision MR-Gerät angefertigt (1,5 T, Kopfspule, SpinEcho TR/TE 2000/15).



ohne Azetylsalizylsäure



Vorapplikation von Azetylsalizylsäure

Mischung mit Azetylsalizylsäure

Abb. 2: Vergleich der Lymphknotenanreicherung/ Gefäßabbildung bei Hasenkaninchen eines Eisenoxids im Vergleich mit demselben Eisenoxid bei Vorapplikation von Azetylsalizylsäure bzw. bei gleichzeitiger Applikation von Azetylsalizylsäure (Mischung). Die Eisenoxiddosis betrug 0.1 mmol/kg (als Eisen) und die Azetylsalizylsäuredosis 10 mg/kg. Die Vorapplikation erfolgte 5 Minuten vor der Kontrastmittelapplikation. [Siemens Vision, 1,5 T, Kopfspule, SpinEcho TR/TE 2000/15, 24 h p.i.].

Im Vergleich zum Kontrollbild (Eisenoxid ohne Aspisol)

20 zeigen die Aufnahmen nach Applikation einer Kombination
mit Azetylsalizylsäure (Vorapplikation oder gleichzeitige

5.

10

Appliaktion) eine stärkere Signalbeeinflussung der ilikalen Lymphknoten im Bereich der Bifurkation. Dabei ist nicht nur die absolute Signalbeeinflussung der Kombination NSAR/Eisenoxid verbessert sondern die Verteilung innerhalb des Lymphknotens ist zusätzlich homogener, was für die diagnostische Aussagekraft von entscheidender Bedeutung ist. Die Verlängerung der Bluthalbwertszeit wird in den Abbildungen besonders deutlich: Ohne Azetylsalizylsäure werden 24 h p.i. keine Gefäße abgebildet, da kein Eisenoxid mehr zirkuliert. Demgegeüber bilden die beiden unteren Bilder (mit Azetylsalizylsäure) die Gefäße deutlich ab, was beweist, daß das Eisenoxid auch 24 h p.i. noch zirkuliert.

30

#### Patentansprüche

- 1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend
  5 mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder
  polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens
  einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder
  Thrombozytenaggregationshemmer.
- 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum ein Kontrastmittel enthält oder ein Kontrastmittel darstellt.
- 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kontrastmittel ein Röntgen-, Ultraschall- und/oder MR-Kontrastmittel und/oder ein Radio-Diagnostikum ist.
- 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum entweder Eisenoxidpartikel, Metallkolloide,
  Liposomen, Cavisomen, Niosomen, Solid-Lipid-
- Liposomen, Cavisomen, Niosomen, Solid-LipidNanopartikel, Nanokapseln, Nanopellets,
  Nanosuspensionen, Nanopartikel, Mikroemulsionen,
  natürliche oder synthetische Polymere oder PolymerWirkstoffverbindungen umfaßt.
  - 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Diagnostikum magnetisch wirksame Eisenoxide umfaßt.
- 35 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das

nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder
Thrombozytenaggregationshemmer entweder ein Derivat
der Salicylsäure, ein Derivat der Anthranilsäuren
oder deren Analoga, Anilide, Pyrazolin-5-one,
Pyrazolidin-3,5-dione oder Arzneistoffe aus der
Klasse der Indolylessigsäure-Derivate, der
Phenylessigsäure-Derivate oder der 2Arylpropionsäure-Derivate enthält.

- 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer entweder Salicylsäure, Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-mono-acetylsalicylat, Ethenzamid, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure, Phenacetin, Paracetamol, Bucetin, Phenazon, Propylphenazon, Aminophenazon, Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Bumadizon, Azapropazon, Indometacin, Diclofenac oder Naproxen enthält.
- 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Thrombocytenaggregationshemmer entweder Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran, Heparin oder Heparinoide, aggregationshemmende Prostaglandine oder Stoffe aus der Klasse der Antiofibrinolytika umfassen.

- 9. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Darstellung der Gefäße, Lymphknoten und des Knochenmarks.
- 35 10. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die

nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozytenaggregationshemmer vor oder zusammen mit der pharmazeutischen Zusammensetzung verabfolgt werden.

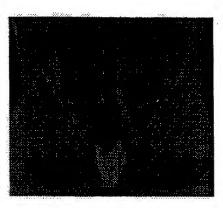
5

10

11. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozytenaggregationshemmer als Bestandteil der pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden.

1/1

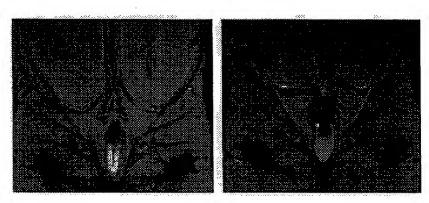
5



ohne Azetylsalizylsäure

Fig. 1a

10



Vorapplikation von Azetylsalizylsäure

Mischung mit Azetylsalizylsäure

15

Fig. 1b

Fig. 1c

Fig. 1a bis 1c

# **BEST AVAILABLE COPY**

PCT WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 49/00, 31/60

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/52616

**A3** 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

26. November 1998 (26.11.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/01288

DE

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. Mai 1998 (04.05.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 21 947.0

21. Mai 1997 (21.05.97)

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, US,

FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTI-TUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRESSE, Mayk [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 1, D-10711 Berlin (DE). PFEF-FERER, Detley [DE/DE]; Jörsstrasse 7, D-13505 Berlin (DE). LAWACZEK, Rüdiger [DE/DE]; Beyschlagstrasse 8 c, D-13503 Berlin (DE). WAGNER, Susanne [DE/DE]; (DE). TAUPITZ, Matthias [DE/DE]; Winterfeldstrasse 83, D-10781 Berlin (DE). MIYAZAWA, Tomoaki [JP/JP]; Nihon Schering KK, 6-64, Nishimigashara 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532 (JP).
- (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Postdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-1. April 1999 (01.04.99) richts:

- (54) Title: NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC AGENTS OR THROMBOCYTE-AGGLUTINATION INHIBITORS TO IMPROVE REPRESENTATION OF VESSELS, LYMPH NODES AND BONE MARROW WITH PHARMACEUTICAL PREPARA-TIONS CONTAINING PARTICLES, VESICLES OF POLYMERS
- (54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA ODER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER VERBESSERUNG DER GEFÄSS-, LYMPHKNOTEN- UND KNOCHENMARKDARSTELLUNG MIT PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN, DIE PARTIKEL, VESIKEL ODER POLYMERE ENTHALTEN

#### (57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one particulate, vesicular or polymer diagnostic reagent combined with at least one nonsteroidal antirheumatic agent and/or thrombocyte-agglutination inhibitor. The invention also describes the possibility of improving the concentration and homogeneity of contrast media distribution of particles, vesicles or polymers in pharmaceutical preparations in lymph nodes by combining the particular vesicular or polymer contrast media with non steroidal antirheumatic agents or thrombocyte-agglutination inhibitors. This combination results in an extended residence time in the vascular area (longer blood half time period) so that the use thereof as contrast media in diagnostic representation of the vascular system is also improved. In order to improve the diagnostic value of iron oxides as a result of improved concentration in lymph nodes or extended blood half time periods, it makes little difference if the non-steroidal antirheumatic agent of the thrombocyte-agglutination inhibitor is administered shortly before applying the contrast medium or together with a pharmaceutical preparation. According to the invention, the application can occur in an inverse order.

### (57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer. Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln, Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären versikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozyten-aggreagtionshemmer gegeben werden. Diese Kombination führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasalraum (längere Bluthalbewertszeit), so dass auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefässsystems verbessert wird. Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichsteroidale Antirheumatikum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutische Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäss kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑÜ	Australien -	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL.	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Int tional Application No PCT/DE 98/01288

		<del></del>	
a. classii IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K49/00 A61K31/60		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific	eation and IPC	
	SEARCHED		
Minimum do IPC 6	recumentation searched (classification system followed by classificat $A61K$	ion symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields se	arched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data ba	ase and, where practical, search terms used	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category '	Citation of document, with indication. where appropriate of the re	elevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 35429 A (SCHERING AG) 14 November 1996 see page 3 see claims		1-11
X	WO 96 09840 A (COCKBAIN JULIAN R; JACOBSEN ANNE (NO); STRANDE PER GUNDERS) 4 April 1996		1-6,8-11
1	see examples 1B-1D see examples 3,5,6 see figures 5,6		7
Y	FR 2 350 102 A (BEECHAM GROUP LT 2 December 1977	D)	1-11
X	see examples see claims		1-8
		-/	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family members are listed	in annex.
"A" docum	ategories of cited documents :  ent defining the general state of the art which is not	"T" later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principie or th	the application but
"E" earlier filing o		invention  "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot	claimed invention
which citatio	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in	cument is taken alone claimed invention ventive step when the
other "P" docum	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means lent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	document is combined with one or moments, such combination being obvious in the art.  "&" document member of the same patent	us to a person skilled
<del></del>	actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	
1	l February 1999	15/02/1999	
Name and	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (-31-70) 340-3016	Authorized officer  Dullaart, A	

Int tional Application No
PCT/DE 98/01288

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category 3	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POLETTE, A. ET AL: "Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets" ATHEROSCLEROSIS, VOL. 96, NO. 2-3, PAGE(S) 171-9,1992, XP002091826 see abstract see figure 1	1-6,8
Y	see tables 2,3,5 see page 178	1-11
Υ	US 5 391 376 A (LONG JR DAVID M ET AL) 21 February 1995 see table XV	1-11
Υ	WO 95 10306 A (ALLIANCE PHARMA) 20 April 1995 see example 2 see claim 11 see figures 2,4	1-11
Y	EP 0 307 087 A (LONG DAVID M JR) 15 March 1989 see example 7 see claim 38	1-11
X	SCHAFFER, BRADLEY K. ET AL: "MION-ASF: biokinetics of an MR receptor agent" MAGN. RESON. IMAGING, VOL. 11, NO. 3, PAGE(S) 411-17,1993, XP002091827	1-6,8-11
Υ	see abstract see paragraph PREPARATION OF AGENTS see paragraph RESULTS	1-11
X	AUERBACH M ET AL: "Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran."  J LAB CLIN MED, MAI 1988, VOL. 111, NO. 5, PAGE(S) 566-70, XP002091828	1-6,8
Υ	see page 567, left-hand column see table II	1-11
A :	SIDI Y. ET AL: "Platelet aggregation and adhesiveness in severe iron deficiency due to menorrhage" NEW ISTANBUL CONTRIBUTION TO CLINICAL SCIENCE, VOL. 12, NO. 2, PAGE(S) 161-165, 1978, XP002091829 see paragraph DISCUSSION	1-11
	1978, XP002091829	

In. .tional Application No PCT/DE 98/01288

ategory °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Ą	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92312, KRESSE, M. ET AL: "IV Iron oxides as contrast agents in magnetic resonance lymphography" XP002091830	1-11
, A	see abstract & FUTURE STRATEGIES DRUG DELIVERY PART. SYST., LECT. EUR. WORKSHOP PART. SYST., 1ST, MEETING DATE 1997, PAGES 63-69. EDITOR(S): DIEDERICHS, JULI E.; MUELLER, RAINER H. PUBLISHER: MEDPHARM SCIENTIFIC PUBLISHERS, STUTTGART, GERMANY.,	1-11

International application No.
PCT/DE 98/01288

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos.: 1-11 in part because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
	·
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
	The additional approx force years accommod by the applicant's protect
Remai	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. PCT/DE98/01288

Claims Nos.: 1-11 in part

In view of the large number of compounds which are theoretically defined in the independent Claims, the search had to be restricted for economic reasons. The search was restricted to substances supported by pharmacological data and/or to the compounds to which specific claim was laid and to the underlying idea of the present Application. (See Guidelines, Chapter III, Paragraph 2.3).

Information on patent family members

Int tional Application No PCT/DE 98/01288

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9635429	A	14-11-1996	DE CA EP NO	19518221 2220052 0831840 975127	A A	14-11-1996 14-11-1996 01-04-1998 10-12-1997
WO 9609840	А	04-04-1996	AU AU EP JP NO	687093 7702994 0783325 10506121 971436	A A T	19-02-1998 19-04-1996 16-07-1997 16-06-1998 23-05-1997
FR 2350102	A	02-12-1977	GB BE DE JP NL US	1518364 854150 2719525 52134026 7704897 4083951	A A A	19-07-1978 31-10-1977 24-11-1977 09-11-1977 08-11-1977 11-04-1978
US 5391376	A	21-02-1995	US US AU CA EP JP WO	5264220 5679394 3071292 2123486 0612240 7505127 9309762	A A A T	23-11-1993 21-10-1997 15-06-1993 27-05-1993 31-08-1994 08-06-1995 27-05-1993
WO 9510306	A	20-04-1995	US AU	5847009 8016194		08-12-1998 04-05-1995
EP 0307087	Α .	15-03-1989	US AT AU CA DE DE ES IE NO US US	4987154 106722 2051488 1316820 3850012 3850012 2056932 64245 179162 5847009 5284645	T A A D T T B B A A	22-01-1991 15-06-1994 13-04-1989 27-04-1993 14-07-1994 19-01-1995 16-10-1994 26-07-1995 13-05-1996 08-12-1998 31-12-1991

In itionales Aktenzeichen PCT/DE 98/01288

		1 101/02 30	, 01200
a. klassii IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K49/00 A61K31/60	·	
Nach der Int	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	iifikation und der IPK	
B. RECHER	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole $A61K$	e)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veroffentlichungen. sow	reit diese unter die recherchierten Gebiete	e fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	me der Datenbank und evtt. verwendete	Suchbegnife)
CAISWE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kategorie	Sezalchining der Veronermichtung, Soweit enorderich unter Angade	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 35429 A (SCHERING AG) 14. November 1996 siehe Seite 3 siehe Ansprüche		1-11
X	WO 96 09840 A (COCKBAIN JULIAN R 1 ;JACOBSEN ANNE (NO); STRANDE PER GUNDERS) 4. April 1996		1-6,8-11
Y	siehe Beispiele 1B-1D siehe Beispiele 3,5,6 siehe Abbildungen 5,6		7
Υ	FR 2 350 102 A (BEECHAM GROUP LTD 2. Dezember 1977	)	1-11
Х	siehe Beispiele siehe Ansprüche		1-8
		/	
		,	
	l tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu tehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veroffe aberr "E' älteres	entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen interdation veröffantlicht worden ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach der oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern n Erlindung zugrundeliegenden Prinzip Theorie angegeben ist	nt worden list und mit der ur zum Verständnis des der sloder der ihr zugrundellegenden
'L" Veröffe scheir ander soll or	entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"X" Veröffentlichung von besonderer Bed- kann allein aufgrund dieser Veröffent erfinderischer T\u00e4tigkeit beruhend bet "Y" Ver\u00f6fentlichung von besonderer Bed- kann nicht als auf erfinderischer T\u00e4tig	lichung nicht als neu oder auf rachtet werden eutung; die beanspruchte Erfindung
"O" Veröffe eine 8 "P" Veröffe	sführt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung. Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	werden, wenn die Veröffentlichung m Veröffentlichungen dieser Kategorie i diese Verbindung für einen Fachman "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselbe	it einer oder mehreren anderen n Verbindung gebracht wird und n naheliegend ist
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen R	echerchenberichts
]	l. Februar 1999	15/02/1999	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevolfmächtigter Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Dullaart, A	

In Itionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01288

CIE	una) ALC MECENTLICH ANGECCHENE UNTERLACEN	<u> </u>
Kategorie	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile Betr. Anspruch Nr.
X	POLETTE, A. ET AL: "Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets" ATHEROSCLEROSIS, VOL. 96, NO. 2-3, PAGE(S) 171-9,1992, XP002091826 siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1	1-6,8
Υ	siehe Tabellen 2,3,5 siehe Seite 178	1-11
<b>Y</b>	US 5 391 376 A (LONG JR DAVID M ET AL) 21. Februar 1995 siehe Tabelle XV	1-11
Ä	WO 95 10306 A (ALLIANCE PHARMA) 20. April 1995 siehe Beispiel 2 siehe Anspruch 11 siehe Abbildungen 2,4	1-11
Υ	EP 0 307 087 A (LONG DAVID M JR) 15. März 1989 siehe Beispiel 7 siehe Anspruch 38	1-11
X	SCHAFFER, BRADLEY K. ET AL: "MION-ASF: biokinetics of an MR receptor agent" MAGN. RESON. IMAGING, VOL. 11, NO. 3, PAGE(S) 411-17,1993, XP002091827	1-6,8-11
Y	siehe Zusammenfassung siehe Absatz PREPARATION OF AGENTS siehe Absatz RESULTS	1-11
X	AUERBACH M ET AL: "Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran."  J LAB CLIN MED, MAI 1988, VOL. 111, NO. 5,	1-6,8
Y	PAGE(S) 566-70, XP002091828 siehe Seite 567, linke Spalte siehe Tabelle II	1-11
A	SIDI Y. ET AL: "Platelet aggregation and adhesiveness in severe iron deficiency due to menorrhage" NEW ISTANBUL CONTRIBUTION TO CLINICAL SCIENCE, VOL. 12, NO. 2, PAGE(S) 161-165. 1978, XP002091829 siehe Absatz DISCUSSION	1-11
	-/	
·		

Int tionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01288

	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie <sup>3</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Te	ite Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92312, KRESSE, M. ET AL: "IV Iron oxides as contrast agents in magnetic resonance lymphography" XP002091830	1-11
),A	siehe Zusammenfassung & FUTURE STRATEGIES DRUG DELIVERY PART. SYST., LECT. EUR. WORKSHOP PART. SYST., 1ST, MEETING DATE 1997, PAGES 63-69. EDITOR(S): DIEDERICHS, JULI E.; MUELLER, RAINER H. PUBLISHER: MEDPHARM SCIENTIFIC PUBLISHERS, STUTTGART, GERMANY.,	1-11
:		
	·	

...ternationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01288

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche.Nr.     weil Sie sich auf Gegenstände beziehen. zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. X Ansprüche Nr. 1-11 teilweise weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschniebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anmelder alle erforderlichen zusatzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Anspruche der internationalen Anmeldung.
Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zählung einer solchen Gebühr aufgefordert.
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätztlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Ansprüche Nr.: 1-11 teilweise

Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die in den unabhängigen Ansprüchen theoretisch definiert werden, musste die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf die durch pharmakologische Daten gestützte Substanzen und/oder auf die spezifisch beanspruchte Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanke der vorliegenden Anmeldung. (Siehe Richtlinien, Kapitel III, Paragraph 2.3).

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In tionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01288

	echerchenberich rtes Patentdoku		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO	9635429	А	14-11-1996	DE CA EP NO	19518221 2220052 0831840 975127	A A	14-11-1996 14-11-1996 01-04-1998 10-12-1997
WO	9609840	Α	04-04-1996	AU AU EP JP NO	687093 7702994 0783325 10506121 971436	A A T	19-02-1998 19-04-1996 16-07-1997 16-06-1998 23-05-1997
FR	2350102	A .	02-12-1977	GB BE DE JP NL US	1518364 854150 2719525 52134026 7704897 4083951	A A A A	19-07-1978 31-10-1977 24-11-1977 09-11-1977 08-11-1977 11-04-1978
US	5391376	А	21-02-1995	US US AU CA EP JP WO	5264220 5679394 3071292 2123486 0612240 7505127 9309762	A A A T	23-11-1993 21-10-1997 15-06-1993 27-05-1993 31-08-1994 08-06-1995 27-05-1993
WO	9510306	Α	20-04-1995	US AU	5847009 8 <b>01</b> 6194		08-12-1998 04-05-1995
EP	0307087	A ·	15-03-1989	US AT AU CA DE DE ES IE NO US US	4987154 106722 2051488 1316820 3850012 3850012 2056932 64245 179162 5847009 5284645 5077036	T A A D T T B B A A	22-01-1991 15-06-1994 13-04-1989 27-04-1993 14-07-1994 19-01-1995 16-10-1994 26-07-1995 13-05-1996 08-12-1998 08-02-1994 31-12-1991